



PC  
INTERNA  
INTERNA

-2- \* -A61K9/70E

VERTRAG ÜBER DIE  
TENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 :

A61L 15/44

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/07998

(43) Internationales  
Veröffentlichungsdatum:

13. Juni 1991 (13.06.91)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP90/02052

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. November 1990 (29.11.90)

(30) Prioritätsdaten:  
P 39 39 703.3 1. Dezember 1989 (01.12.89) DE

(71) Anmelder (nur für AU CA GB): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : GUPTE, Arun, Rajaram [DE/DE]; Oestricher Straße 17, D-6507 Ingelheim (DE). ROHR, Uwe [DE/DE]; Kreuzweg 28, D-6535 Gau-Algesheim (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestraße 1, D-6530 Bingen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM KG; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), SU, US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.  
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: IMPROVED SYSTEM FOR THE TRANSDERMAL APPLICATION OF PHARMACOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS AT CONTROLLED pH

(54) Bezeichnung: VERBESSERTES TRANSDERMALES SYSTEM ZUR APPLIKATION VON PHARMAKOLOGISCH AKTIVEN VERBINDUNGEN UNTER pH-KONTROLLIERTEN BEDINGUNGEN

(57) Abstract

The invention concerns the improved transdermal application of pharmacologically active compounds.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine verbesserte transdermale Applikation von pharmakologisch aktiven Verbindungen.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	MG	Madagaskar
AU	Australien	FI	Finnland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	Frankreich	MN	Mongolei
BE	Belgien	GA	Gabon	MR	Mauritanien
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BG	Bulgarien	CN	Guinea	NL	Niederlande
BJ	Benin	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	PL	Polen
CA	Kanada	IT	Italien	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
DE	Deutschland	LU	Luxemburg	TG	Togo
DK	Dänemark	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika

Verbessertes transdermales System zur Applikation von pharmakologisch aktiven Verbindungen unter pH-kontrollierten Bedingungen

Die Erfindung betrifft ein verbessertes transdermales System in Form eines Pflasters zur Applikation von pharmakologisch aktiven Wirkstoffen unter Hautoberflächen-pH-kontrollierten Bedingungen.

Die transdermale Applikation pharmakologisch aktiver Verbindungen unter Verwendung von transdermal therapeutischen Systemen ist seit längerem aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Pflaster hierzu sind beispielsweise in den US-Patentschriften 3 558 122 und 3 558 123 offenbart. Obwohl in diesen und zahlreichen nachfolgenden Patentanmeldungen eine Vielzahl von Wirkstoffen als geeignet dargestellt werden, hat es sich in der Praxis gezeigt, daß es bei der Anwendung am Patienten auch dann zu unerwarteten Problemen kommen kann, wenn durch in vitro Versuche bereits nachgewiesen werden konnte, daß das wirkstoffhaltige Pflaster den Wirkstoff in ausreichender Menge abgibt.

Dagegen konnten bei der Übertragung auf den Menschen jedoch nicht die erwarteten ausreichend hohen oder konstanten Blutspiegelwerte erzielt werden. So wird beispielsweise Clenbuterol oral in Form von Tabletten oder Säften als  $\beta$ -Sympathomimetikum zur Behandlung von Asthma bronchiale eingesetzt. Entgegen den Erwartungen führte die transdermale Applikation von Clenbuterol bislang nicht zu konstanten Blutspiegelwerten.

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß bei einer transdermalen Applikation von Clenbuterol die Fluxrate für den Wirkstoff entscheidend verbessert werden kann, wenn der pH-Wert der Hautoberfläche auf einen Wert konstant zwischen 6,0 und 8,5 gehalten wird.

Die Fluxrate eines Wirkstoffes durch die Haut ist definiert als Menge des Wirkstoffes pro Hautoberfläche

und pro Zeiteinheit und wird üblicherweise in  $[\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}]$  angegeben. In dem oben angegebenen pH-Bereich erreicht die Fluxrate für Clenbuterol ihr Maximum, während bei höheren und niederen pH-Werten die Fluxrate stark abnimmt.

Der pH-Wert der Hautoberfläche ist beim Menschen individuell und temporär verschieden. Ein als Standard angenommener pH-Wert von 5,5 bis 6,0 schwankt im Individualfall zwischen pH 4,5 und 8,0 und hängt von vielen unterschiedlichen Faktoren ab. Schwankungen des pH-Wertes können daneben zum einen durch das Pflaster selbst und zum anderen durch den Wirkstoff hervorgerufen werden. Wie aus der Abb. I ersichtlich ist, nimmt die Fluxrate von Clenbuterol außerhalb des angegebenen pH-Bereichs drastisch ab, so daß eine ausreichende Permeabilität der Haut für Clenbuterol nicht mehr gewährleistet ist.

Die Erfindung betrifft ferner transdermale Systeme, die es ermöglichen, auf der Haut einen konstanten pH-Wert einzustellen und es damit erlauben, daß Wirkstoffe im Bereich ihrer maximalen Fluxrate durch die Haut diffundieren können. Erfindungsgemäß wird dadurch bei Patienten unabhängig vom Eigen-pH-Wert der Haut die optimale Fluxrate für den Wirkstoff eingestellt.

Solche Systeme können derart ausgestaltet sein, daß sie auf der Seite, die mit der Haut in Kontakt kommt, eine chemische Substanz (Zusatzstoff) aufweisen, die den pH-Wert auf der Hautoberfläche in dem gewünschten Bereich puffern. Es ist selbstverständlich, daß die dazugehörigen Substanzen oder Substanzgemische pharmakologisch verträglich sein müssen. Für die Einstellung eines vorher bestimmbarer pH-Wertes auf der Haut sind Zusatzstoffe wie z.B. schwache Basen,

schwache Säuren, organische und anorganische Salze, die mit der Hautoberfläche ein Puffersystem bilden oder Puffergemische (Puffersysteme) geeignet.

Die Menge des Zusatzstoffes darf nicht zu gering sein, damit sichergestellt ist, daß der pH-Wert auf der Hautoberfläche auch für die gesamte Tragedauer des Pflasters auf den gewünschten Wert eingestellt werden kann.

Die Menge des Zusatzstoffes beträgt im allgemeinen zwischen 2 und 10 Gew.-% bezogen auf das Gewicht des Wirkstoffreservoirs des transdermalen Systems, bevorzugt ist ein Bereich zwischen 4 und 6 Gew.-%.

Diese Menge an Zusatzstoff ist ausreichend um den pH der Haut über einen Zeitraum von 1 bis 7 Tagen auf einen vorherbestimmten Wert einzustellen.

Vorteile einer solchen pH-Wert-Einstellung sind einmal, daß basische Wirkstoffe, die auf der Hautoberfläche einen basischen pH-Wert einstellen, durch Zusatz von sauren Salzen den Haut-pH-Wert in den sauren Bereich verschieben können. Dadurch kann die Verträglichkeit von transdermalen Systemen erheblich verbessert werden, da das Bakterienwachstum im sauren pH-Wert-Bereich erheblich eingeschränkt ist.

Ein anderer Vorteil der pH-Wert-Einstellung auf der Hautoberfläche ist, daß schwach saure bzw. basische Wirkstoffe durch Zusatz von geeigneten Salzen ein Puffersystem gebildet wird und sich ein definierter pH-Wert einstellt, so daß Schwankungen im Hautoberflächen pH-Wert dadurch ausgeglichen werden können.

Geeignete Salze oder schwache Säuren, die sich als Zusatzstoff zur pH-Wert-Einstellung eignen, sind beispielsweise folgende:

Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Natriumacetat, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Borsäure, Natriumborat, Citronensäure, Natrium- oder Kaliumcitrat, Monocalciumorthophosphat ( $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ ), Kaliumhydrogenphosphat, Dikaliumhydrogenphosphat, Weinsäure, Kalium oder Natriumtartrat, Natriumhydrogenphthalat.

Puffersysteme und Puffergemische, mit denen ein pH-Wert zwischen 3 und 10 eingestellt werden kann, sind aus dem Stand der Technik hinreichend bekannt.

Im folgenden werden Beispiele für Wirkstoffe genannt, die durch eine pH-Wert-Einstellung in ihrem Diffusionsverhalten geändert werden können:

Physostigmin, Clonidin, Fentanyl, MR 2264 (N-(2-Methoxyethyl)-noroxymorphon), Ephedrin, Nicotinsäureamid, Clenbuterol, Pramipexol, Lisurid, Terbutalin, Salbutamol, Hexoprenalin, Insulin, Vasopressin, Atriales Natriuretisches Peptid (ANP).

Die erfindungsgemäßen Vorteile und Befunde lassen sich auch auf andere Wirkstoffe übertragen, die in Form schwacher Basen oder schwacher Säuren vorliegen.

Das erfindungsgemäße Pflaster kann auch vorteilhaft genutzt werden, um den pH-Wert der Hautoberfläche leicht sauer (pH = 5,5 bis 6,9) einzustellen, um auf diese Art unerwünschtes Bakterienwachstum und eventuell damit verbundene Hautreizungen zu vermeiden.

Besonders geeignet hierfür sind neutrale Moleküle, deren Fluxrate nicht oder nur gering durch den pH-Wert der Haut beeinflusst wird, wie z.B. Nitroglycerin.

Transdermale Systeme, die sich für den erfindungsgemäßen Zusatz zur Einstellung des pH-Wertes auf der Haut eignen, sind aus dem Stand der Technik bekannt. Im allgemeinen sind dies Matrixsysteme aus einem der nachfolgend genannten Polymere oder Copolymere.

Polymethacrylat, Polyvinylpyrrolidon, Ethylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulosephthalat, Polyvenylalkohol bzw. deren Copolymerisate mit Vinyllaurat oder Maleinsäure, Vinylacetat bzw. dessen Copolymerisat mit Vinyllaurat, oder Maleinsäure, Vinylacetat bzw. dessen Copolymerisat mit Vinyllaurat oder Maleinsäure, Polyvinylether, Butylkautschuk und Polycaprolactam.

Bevorzugte Polymere und Copolymere sind solche, die durch Emulsionspolymerisation hergestellt wurden. Bei solchen Polymerisaten ist bekannt, daß die Wirkstofffreisetzung durch Variation der Teilchengröße der Polymerteilchen durch Variation der Schichtdicke im Bereich zwischen 40 und 200  $\mu\text{m}$ , bevorzugt bis 140  $\mu\text{m}$  und durch Variation der Glasstemperatur eingestellt werden kann.

Die Teilchengröße bezieht sich auf den Teilchendurchmesser des polymeren Materials nach dessen Herstellung und kann bis 500  $\mu\text{m}$  betragen. Die Teilchengröße (Durchmesser) kann in Abhängigkeit von den Polymerisationsbedingungen eingestellt werden. Eine Abnahme der Teilchengröße bewirkt eine Erhöhung der Freisetzungsrates.



Die Glasstemperatur kann durch Änderung der Monomerzusammensetzung eingestellt werden und liegt beispielsweise zwischen  $-20^{\circ}$  und  $+80^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt zwischen  $-20^{\circ}$  und  $+40^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt zwischen  $-10^{\circ}$  und  $+30^{\circ}\text{C}$ . Ein Anstieg der Glasstemperatur ist mit einer Erniedrigung der Freisetzungsrates verbunden.

Nach dem Emulsionspolymerisationsverfahren lassen sich beispielsweise folgende Polymere herstellen, wie z.B. PVC, Polylactide, Polystyrol, Polyvinylacetat, Polybutadien, Polyacrylnitril, Polyvinylester, Polyvinylether und deren Copolymere. Bevorzugt sind emulsionspolymerisierte Copolymerisate von Methyl- und/oder Ethylestern der Acryl- und Methacrylsäure. Das Molekulargewicht der Emulsionspolymere sollte zwischen  $10^4$  und  $10^7$  betragen. Die Gewinnung des Trägermaterials als Feststoff kann z.B. durch Gefriertrocknung erfolgen, hierbei bleiben die Polymerisatteilchen in ihrer Form und Größe erhalten.

Matrixsysteme für die transdermale Applikation bestehen aus einer wirkstoffhaltigen Rückschicht, einem wirkstoffhaltigen Reservoir (Wirkstoffmatrixdepot) und Mitteln zur Befestigung auf der Haut.

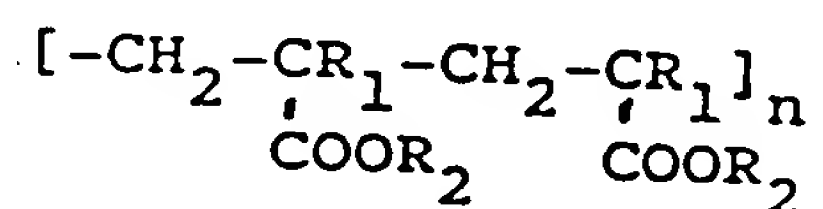
Die Steuerung der Wirkstofffreigabe erfolgt entweder durch geeignete Auswahl der Polymermatrix - wie z.B. in der europäischen Patentschrift 86 997 offenbart - oder aber durch geeignete Membranen, wie zum Beispiel in den US-Patentschriften 3 598 122 und 3 598 123 beschrieben.

In einer Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße System eine wirkstoff-undurchlässige Rückschicht, eine wirkstoffhaltige Polymermatrix mit 2 bis 10 Gew.-% einer schwachen Base, einer schwachen Säure oder eines Salzes zur Einstellung des pH-Wertes auf der Haut sowie Mittel zur Befestigung des Systems auf der Haut.



Bevorzugt ist eine wirkstoffhaltige Matrix aus einem emulsionspolymerisierten Polyacrylat. Solche Systeme sind beispielsweise in der deutschen Offenlegungsschrift 2 920 500, der europäischen Patentanmeldung 209 121 und der europäischen Patentschrift 86 997 offenbart, auf die hier mit inhaltlich Bezug genommen wird.

Besonders bevorzugte Emulsionspolymerisate sind die Copolymerisate auf der Basis der Alkylester der Acryl- und Methacrylsäure. Die allgemeine Formel ist



worin  $R_1 = \text{H}, \text{CH}_3$  und  $R_2 = \text{H}, \text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$   
 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})_2$   
 bedeutet.

Das mittlere Molekulargewicht liegt zwischen  $6 \cdot 10^4$  und  $1,6 \cdot 10^7$ ; bevorzugt ist ein Bereich zwischen  $10^4$  und  $10^6$ .

Bevorzugt sind die Emulsionspolymerisate Eudragit

E 30 D	MG	800 000	$R_1 = \text{H}, \text{CH}_3,$ $R_2 = \text{CH}_3\text{C}_2\text{H}_5;$
E 12,5/100	MG	150 000	$R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ $\text{CH}_3, \text{C}_4\text{H}_9;$
L/S 100	MG	135 000	$R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{H}, \text{CH}_3;$

der Firma Röhm, Darmstadt sowie Mischungen davon.

Zur Herstellung der oben beschriebenen Ausführungsform mit einer Matrix aus einem Emulsionspolymerisat wird wie folgt vorgegangen:

Der gefriergetrocknete Latex wird in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch aufgenommen, das sowohl den Arzneistoff als auch das Polyacrylat zu lösen vermag. Der Zusatzstoff zur Einstellung des pH-Wertes auf der Haut wird entweder in fein verteilter Form als Pulver zugesetzt, oder falls das Lösungsmittel mit Wasser mischbar ist, auch in Form einer Lösung oder Suspension in Wasser. Als Lösungsmittel kommen niedere aliphatische Alkohole, Äther, Ketone, Ester, Kohlenwasserstoffe bzw. Halogenkohlenwasserstoffe in Frage, insbesondere solche, deren Siedepunkt unter 100°C liegen und die sich leicht verdampfen lassen. Auch Lösungsmittelgemische sind verwendbar. Durch Wahl eines geeigneten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches lassen sich die Viskositäten der Ausgangslösung verändern. Die Filme sollen normalerweise eine Dicke von etwa 50 bis 200 µm besitzen. Die Temperatur, bei der die Trocknung der Lösung zu einem Film erfolgt, liegt normalerweise bei Raumtemperatur bis maximal zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisches, wobei man normalerweise versuchen wird, wegen der Zersetzlichkeit vieler Arzneiwirkstoffe und der Gefahr der Blasenbildung im Film die Trocknung bei möglichst tiefen Temperaturen vorzunehmen. Die Filmherstellung kann kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen. Die erhaltenen Filme werden in geeignete Stücke oder Stanzlinge zerschnitten und in üblicher Weise zur Herstellung von transdermalen Applikationsformen konfektioniert, etwa indem auf der einen Seite des wirkstoffhaltigen Films eine Stütz- und/oder

Deckschicht und auf der anderen Seite eine Klebstoffschicht mit abziehbarem Schutzüberzug aufgebracht wird. Die Befestigung auf der Haut kann auch unter Verwendung eines klebenden Deckpflasters erfolgen.

In einer anderen Ausführungsform, bei der das transdermale System eine Membran zur Steuerung der Wirkstofffreigabe enthält, befinden sich die Zusatzstoffe zur Einstellung des pH-Wertes auf bzw. in der Haut zugewandten Seite der Membran.

In einer weiteren Ausführung ist das transdermale System als Mehrkammersystem aufgebaut, wobei in diskreten Kammern ein oder mehrere Wirkstoffe inkorporiert sind und in anderen Kammern erfindungsgemäß sich die Zusatzstoffe zur Einstellung des pH-Wertes befinden. Die Zusatzstoffe können in diskreten Kammern, beispielsweise in Form eines Gels, einer Lösung oder einer Suspension vorliegen.

Unabhängig von der Art des Matrixsystems kann der Zusatzstoff zur Einstellung des pH-Wertes in einer separaten Schicht auf der Haut zugewandten Seite enthalten sein. Diese Schicht kann in Form eines klebrigen Polymers, eines nichtklebrigen Polymers eines Gels, z.B. eines Agarosegels, in Form einer (viskosen) Lösung oder in Form kleiner Partikel vorliegen. Es ist hierbei nicht unbedingt erforderlich, daß die separate Schicht mit dem Zusatzstoff die Wirkstoffmatrix ganzflächig bedeckt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein wirkstofffreies transdermales System in Form eines Pflasters zur Einstellung des pH-Wertes auf der Haut.

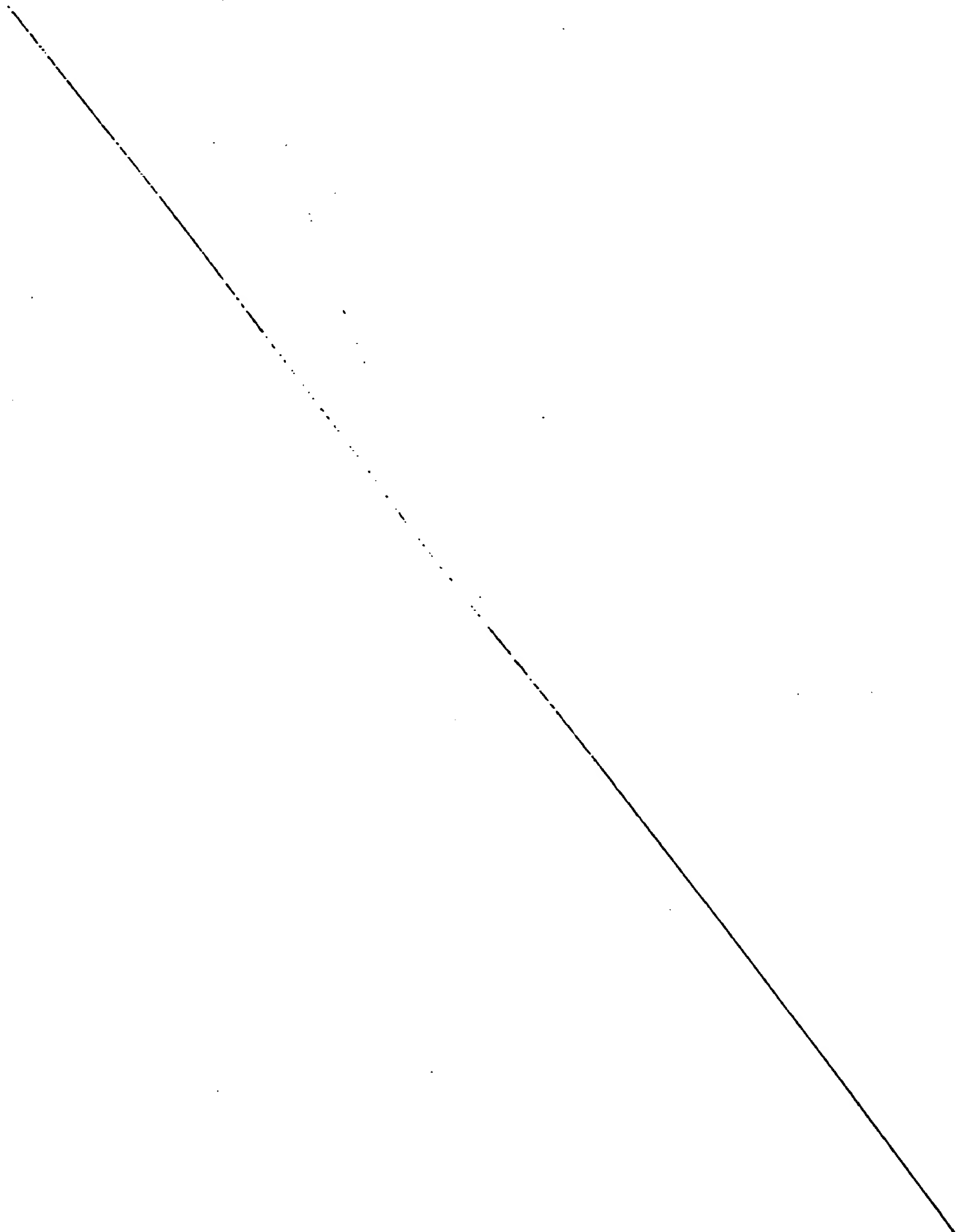
das dadurch gekennzeichnet ist, daß das Pflaster Aussparungen enthält. Diese Pflaster kann als Unterpflaster für jedes beliebige wirkstoffhaltige Pflaster eingesetzt werden, beispielsweise um die optimale Fluxrate bereits bestehender Systeme zu verbessern. In diesem Fall erfolgt die Diffusion des Wirkstoffes in der Hauptsache über die Hautoberfläche, die vom Unterpflaster nicht bedeckt ist.

In einer weiteren Ausführungsform eines erfindungsgemäßen wirkstofffreien Unterpflasters kann diese auch ganzflächig hautbedeckend ausgebildet sein, sofern es aufgrund seiner Schichtdicke sowie seiner Zusammensetzung so ausgeführt ist, daß es die Diffusion des Wirkstoffes des wirkstoffhaltigen Pflasters nicht nachteilig beeinflußt. Dies ist beispielsweise bei Polyacrylatfolien geringer Schichtdicke der Fall.

Die Zusammensetzung des erfindungsgemäßen Unterpflasters hinsichtlich der Polymere (Matrix) und der Zusatzstoff zur Einstellung des pH-Wertes ist analog den zuvor beschriebenen wirkstoffhaltigen Systemen.

In einer anderen Ausführungsform enthält das transdermale System auf der der Haut zugewandten Seite kleine Nadeln, die das Stratum Corneum durchdringen und somit Arzneistoffen die ungehinderte Diffusion durch diese Nadelstiche ermöglicht. (Typ: Moskitosystem). Die benötigten Salze halten die Wirkstoffe einmal in Lösung, so daß sie ohne auszukristallisieren durch das Stratum Corneum in die Epidermis dringen können, aber verhindern auch durch Wahl eines günstigen pH-Wertes - im sauer gepufferten Bereich - das Bakterienwachstum, so daß Konservierungsstoffe auf der Haut vermieden werden können, die zu Unverträglichkeitsreaktionen führen können. Transdermal anzuwendende Pflaster dieses Typs sind beispielsweise in der DE-OS 23 05 989 beschrieben.

In Fig. 9 ist die Permeabilität  $P$  von Clenbuterol durch die menschliche Haut aufgetragen (Funktion A);  $P$  ist angegeben in [cm/sec]. Die Kurve B beschreibt die Wasserlöslichkeit der Substanz in Abhängigkeit vom pH-Wert [mg/ml]. Die Kurve C gibt die Fluxrate von Clenbuterol über einen weiteren pH-Wert-Bereich an. (Die rechte Ordinate in Fig. 9 ist logarithmisch dargestellt).



### Beschreibung der Figuren:

Figur 1 der Zeichnungen zeigt die Aufsicht auf ein erfindungsgemäßes Pflaster 1. Abweichend von der dargestellten Zeichnung kann das Pflaster ebenso gut rechteckig oder kreisförmig ausgebildet sein.

Figur 2 zeigt einen Querschnitt durch eine bevorzugte Ausführungsform des Pflasters 10, bei der der Wirkstoff 21 und der Zusatzstoff 22 zur Einstellung des pH-Wertes in einer Polymermatrix gleichförmig verteilt ist. Die Schutzfolie 30 wird von der Anwendung abgezogen, so daß die Klebefläche 31 freigelegt wird.

Figur 3 zeigt eine andere Ausführungsform des Pflasters 10, bei der die Wirkstofffreigabe durch eine Membran 33 gesteuert wird. Der Zusatzstoff 22 ist in einer separaten Schicht 34 enthalten. In dieser Abbildung ist die Schutzfolie 30 nicht dargestellt.

Figur 4 zeigt eine ähnliche Ausführungsform des Pflasters 10, jedoch besteht die Schicht 34 aus einem klebrigen Polymer, das den Zusatzstoff 22 enthält.

Figur 5 zeigt ein Querschnitt durch ein Pflaster, das an seiner Unterseite kleine Nadelchen 36 zum Durchdringen der obersten Hautschicht aufweist. Die Polymermatrix 20 enthält den Wirkstoff 21 sowie den Zusatzstoff 22. Die abgeflachten Außenseiten (35) des Pflasters enthalten auf der Unterseite eine klebende Schicht (31) zur Befestigung auf der Haut.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern.

Herstellungsbeispiel 1

Herstellung der Clenbuterol - Eudragit NE 30 D Lösung:

In einem beheizbaren und luftdicht verschließbaren Behälter wird unter Rühren

ACETON	1734 mg
vorgelegt und unter Rühren	
Clenbuterol	21 mg
sowie	
Citronensäure	21 mg
langsam hinzugefügt. Dann erfolgt die Zugabe von	
Eudragit NE 30 D	434 mg

Der Behälter wird geschlossen und unter Rühren auf 40°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird gerührt bis eine homogene Lösung entstanden ist. Die Lösung muß klumpfrei sein. Die Viskosität der Lösung soll zwischen 3000 und 4000 mPas liegen. Die erwärmte Lösung wird mit einer Direktbeschichtungsanlage, bestehend aus Auftragseinrichtung, Heizkanal und Kühlung aufgebracht. Quer zur Laufrichtung ist bei der Auftragseinrichtung ein feststehendes Messer (RAKEL) angebracht.

Die oben beschriebene hergetellte viskose acetonische Lösung wird mit Hilfe des Rakels auf eine Trägerfolie aufgebracht.

Die Folienherstellung erfolgt somit einem Verfahren, wie es auch unter "Technologische Schriftenreihe: Veredelung bahnförmiger Materialien, Beschichten und Imprägnieren," Berger Verlag, Frankfurt, beschrieben ist.



Das Aceton des gegossenen Filmes wird entweder durch die Raumtemperatur oder durch einen Heizkanal verdampft. Die beschichtete Trägerbahn wird nach Abkühlen auf eine Folie aufgewickelt.

Stanzlinge in beliebiger Größe können ausgestanzt werden. Die Stanzlinge werden in ein Deckpflaster eingeklebt und können dann beim Patienten aufgeklebt werden.

#### Herstellungsbeispiel 2

Herstellung der Clenbuterol - Eudragit NE 30 D Lösung:

In einem beheizbaren und luftdicht verschließbaren Behälter wird unter Rühren

ACETON	1734 mg
vorgelegt und unter Rühren	
Clenbuterol	21 mg
sowie	
Natriumcarbonat	21 mg

langsam hinzugefügt. Dann erfolgt die Zugabe von Eudragit NE 30 D

	434 mg
--	--------

Die weitere Verarbeitung erfolgt wie in Herstellungsbeispiel 1 beschrieben, jedoch mit dem Unterschied, daß anstelle einer klaren Lösung eine Suspension entsteht.

Beispiel 1

Permeabilität von pH-Wert modifizierte Clenbuterol CPA durch Humanhaut:

Zusammensetzung der CPA's:

	pH 10.0	pH 3.5
Clenbuterol	5 %	5 %
Zitronensäure		5 %
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5 %	
Polymethacrylat	90 %	90 %
Eudragit <sup>R</sup> E 30 D		

Als Freigabeapparatur wurde eine Franz-Zelle verwendet. Dies ist eine übliche Methode, um die Abgabe von Arzneistoffen aus pharmazeutischen Formulierungen zu testen. Proben wurden nach 24 h bzw. 48h entnommen und der Gehalt an Clenbuterol bestimmt.

	pH-Wert 3.5			pH-Wert 10.0		
Zelle	1	2	3	1	2	3
Clenbuterol Diffusion nach 24 h in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3.48	0.65	2.64	7.8	11.44	9.84
Clenbuterol Diffusion nach 48 h in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5.52	1.69	6.04	21.7	27.3	24.2

Man erkennt deutlich, daß bei einem alkalischen pH-Wert eine höhere Diffusionsrate bestimmt wurde, als bei saurem pH-Wert.

#### Beispiel 2

Fig. 6 zeigt Ergebnisse bezüglich des Hautoberflächen-pH-Wertes, die unter dem System auf der Haut nach 5 Tagen Tragezeit mit Hilfe einer Oberflächen pH-Wert-Elektrode bestimmt wurden. Die getesteten Systeme unterscheiden sich durch ihre Konzentration an Citronensäure in der Polymethacrylatmatrix. Es ist deutlich zu erkennen, daß erst eine Citronensäurekonzentration höher als 1 % eine merkliche Veränderung des Oberflächen-pH-Wertes der Haut bewirkt. Mit "Wert 1,2 und 3" in Fig. 7 sind Probanden gemeint.

Beispiel 3

Fig. 7 zeigt Oberflächen-pH-Werte von wirkstoffhaltigen CPA's von basischen Wirkstoffen, die durch Zusatz von 5 % Citronensäure oder von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  verändert wurden. Als Vergleich wurde auch der Oberflächen pH-Wert bestimmt, wie er ohne Zusatz von Salzen oder ionischen Stoffen vorliegt. Deutlich erkennt man, daß der pH-Wert veränderbar ist, sowohl zu basischen pH-Werten, als auch zu sauren pH-Werten.

Beispiel 4

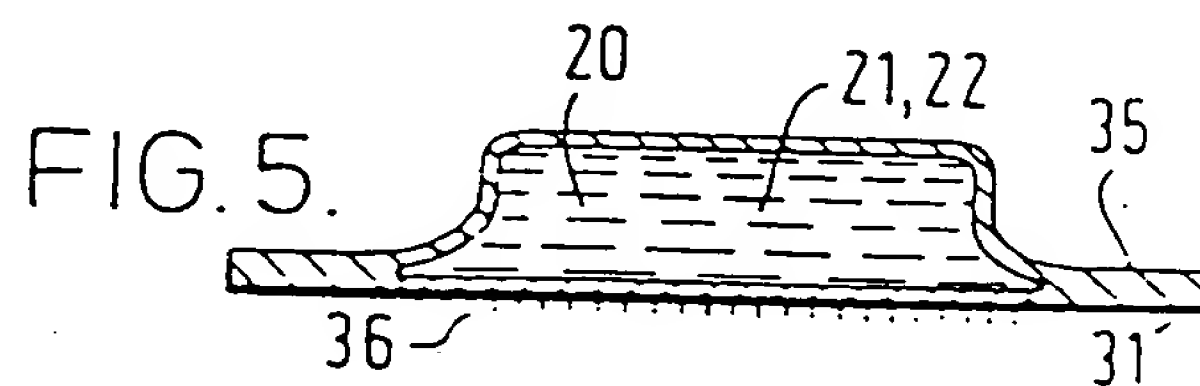
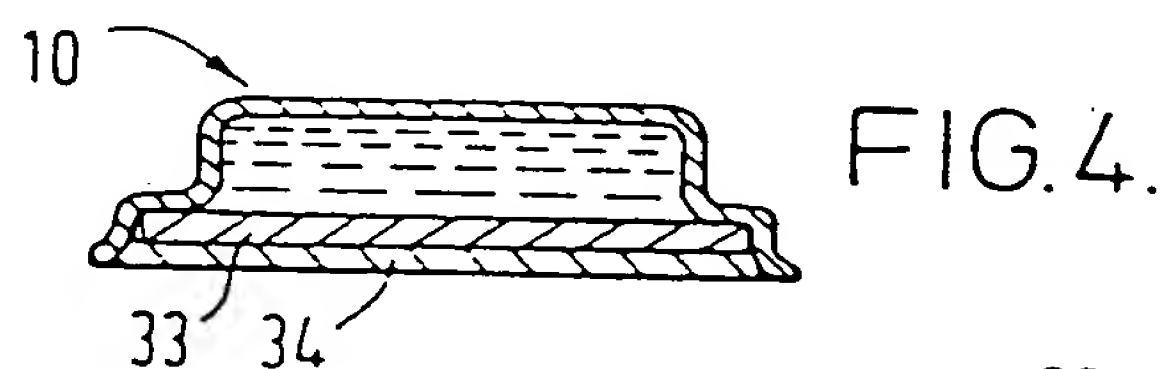
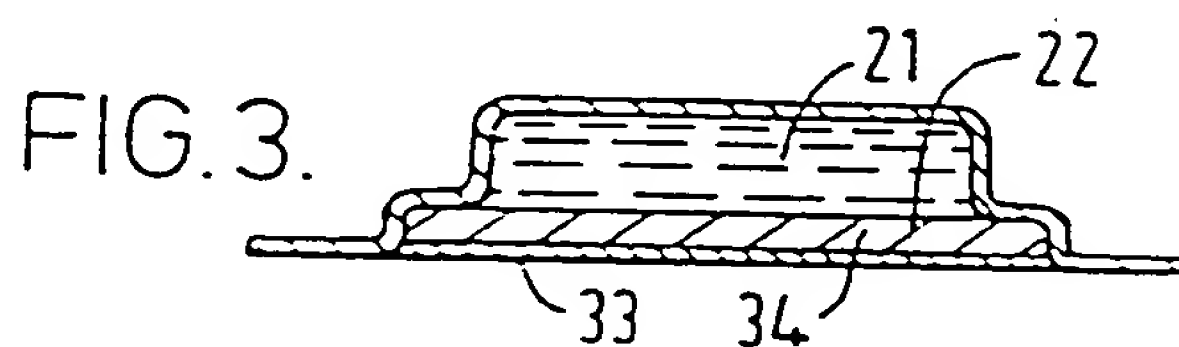
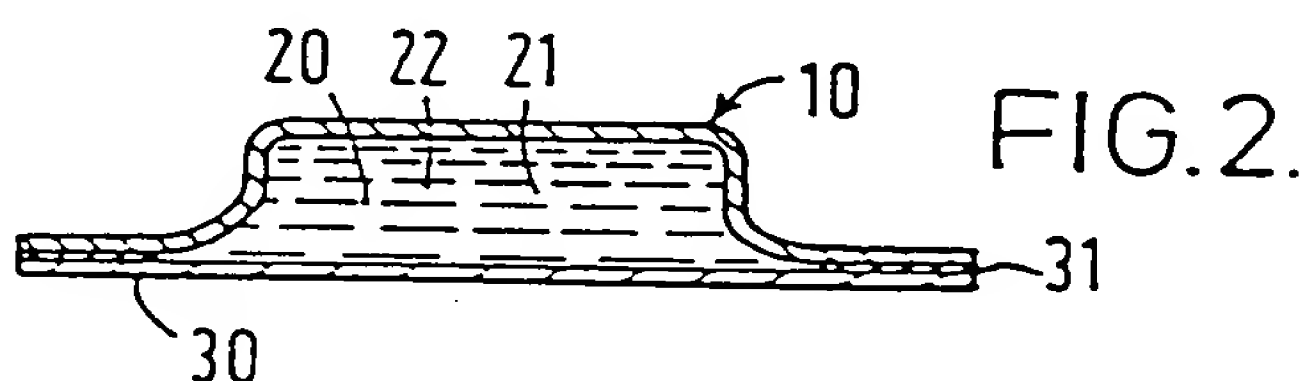
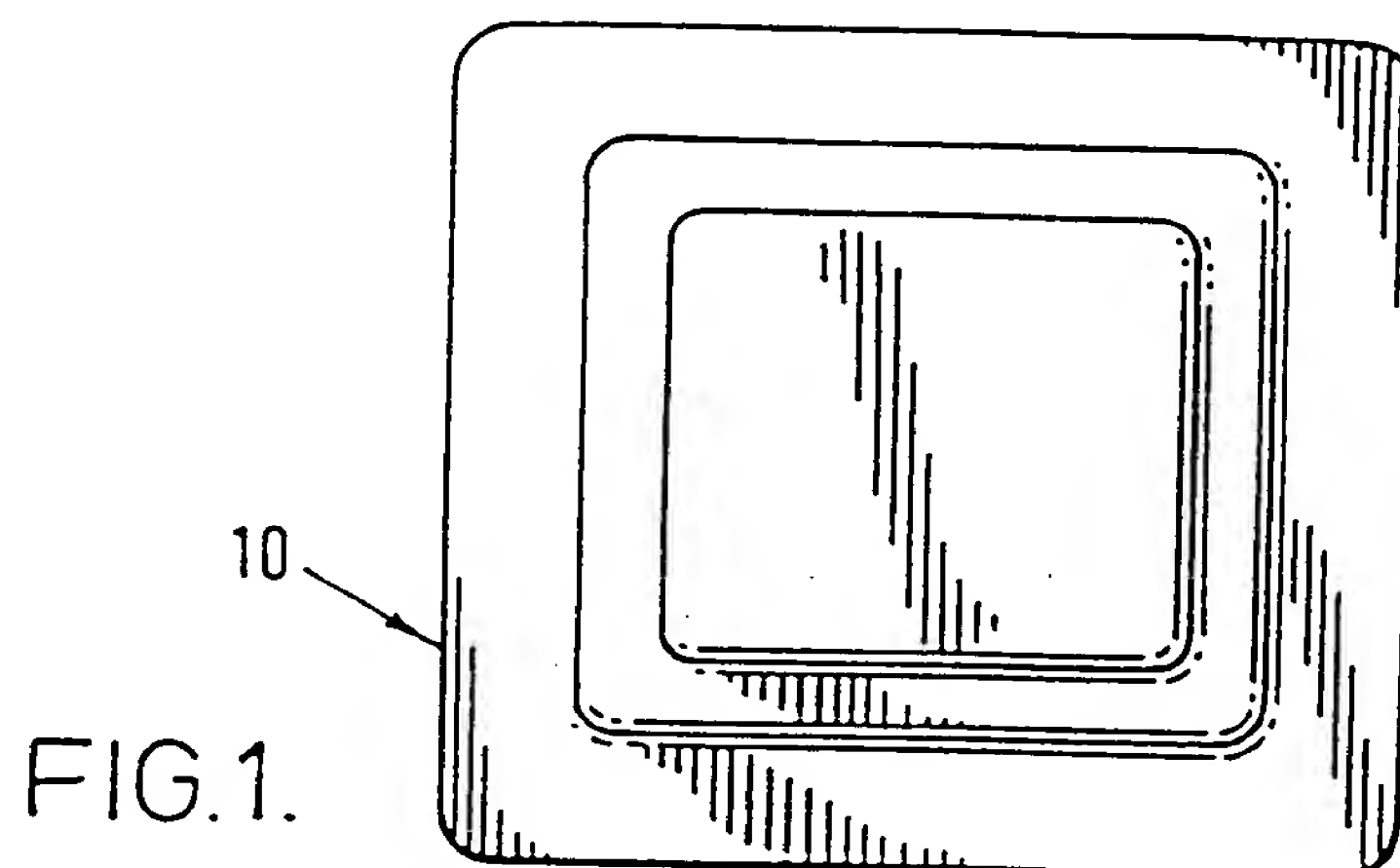
Fig. 8 zeigt den pH-Wert auf der Haut unter einem applizierten transdermalen therapeutischen Systems während 6 Tagen Tragedauer. Deutlich sind die pH-Wert-Einstellungen auf der Oberfläche zu erkennen. Der eingestellte pH-Wert wird während dieser Zeit auf der Haut beibehalten.

## Patentansprüche

- 1) Transdermales therapeutisches System in Form eines Hautpflasters enthaltend eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht, ein wirkstoffhaltiges Reservoir sowie Mittel zu Befestigung auf der Haut, gegebenenfalls eine Membrane zur Steuerung der Wirkstofffreigabe, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens einen pharmakologisch verträglichen Zusatzstoff zur Einstellung des pH-Wertes der Hautoberfläche auf einen vorherbestimmbaren pH-Wert enthält.
- 2) Transdermales System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Zusatzstoff aus mindestens einer schwachen Base, einer schwachen Säure, ein(em) oder mehrerer organische(r) oder anorganische(r) Salz(e), das (die) auf der Hautoberfläche ein Puffersystem bildet (bilden) oder an sich bekannte Puffersysteme (Puffergemische) im pH-Bereich von 3 bis 10 oder deren Gemische besteht.
- 3) Transdermales System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff und der Zusatzstoff in einer Polymermatrix, bevorzugt aus einem emulsionspolymerisierten Polyacrylat, inkorporiert ist.
- 4) Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge des Zusatzstoffes zwischen 2 und 10 Gew.-% bezogen auf das Gewicht der wirkstoffhaltigen Polymermatrix beträgt.

- 5) Transdermal therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Clenbuterol ist.
- 6) Transdermale Applikation von pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der Hautoberfläche in einem vorherbestimmten Bereich konstant gehalten wird, der der maximalen Fluxrate [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ ] des Wirkstoffes entspricht.
- 7) Transdermale Applikation nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Clenbuterol ist.
- 8) Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man den Arzneimittelwirkstoff zusammen mit dem Polymer, bevorzugt ein Emulsionspolymerisat, und dem Zusatzstoff, in einem organischen Lösungsmittel abdampft, den gebildeten Film mit einer dampfundurchlässigen Rückschicht und gegebenenfalls mit einer Klebeschicht versieht und konfektioniert.

1/5

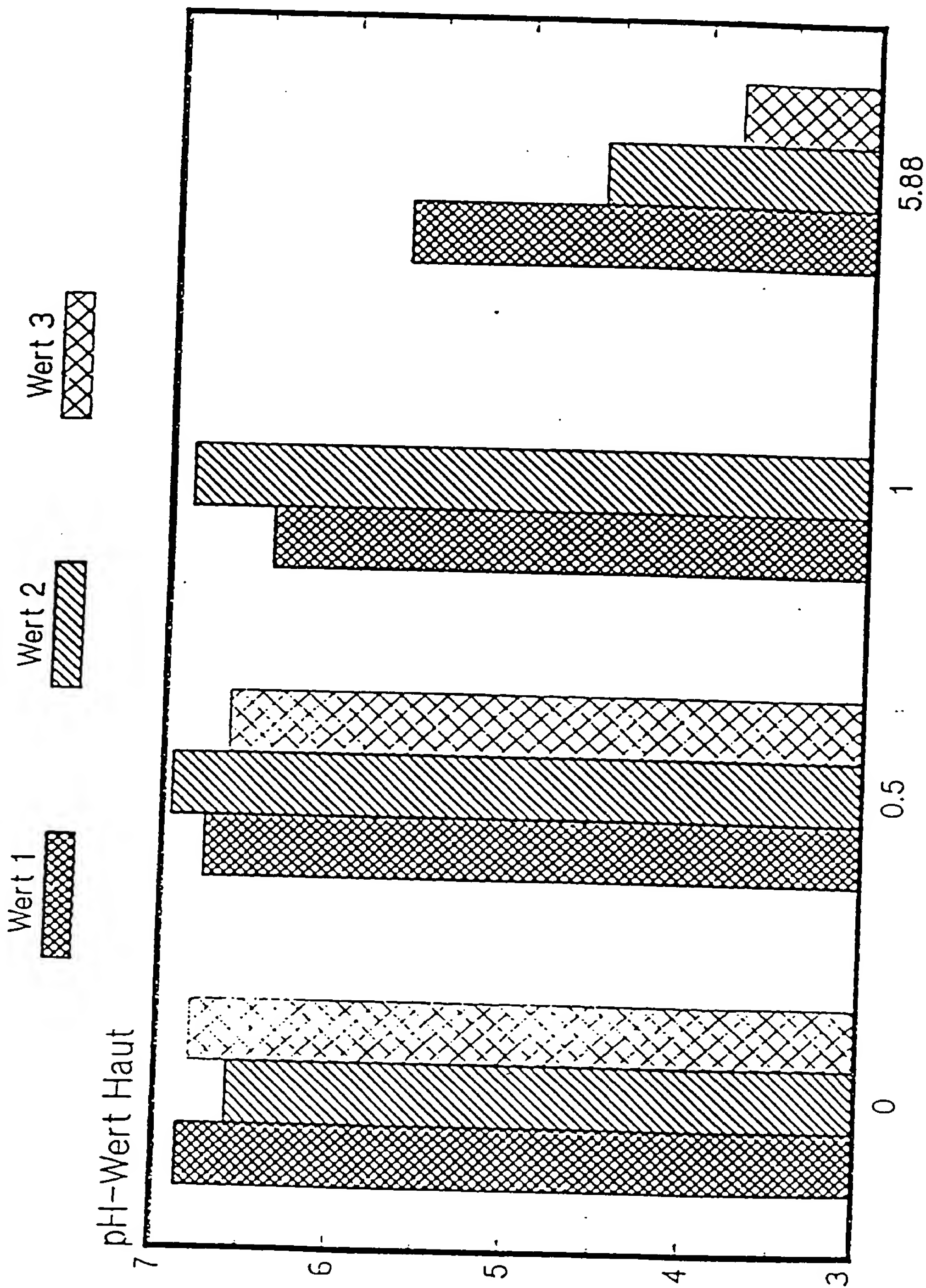




2/5

CPAs mit unterschiedl. Konz. an Citronensäure  
Haut-pH nach 5 Tagen, B

FIG.6.



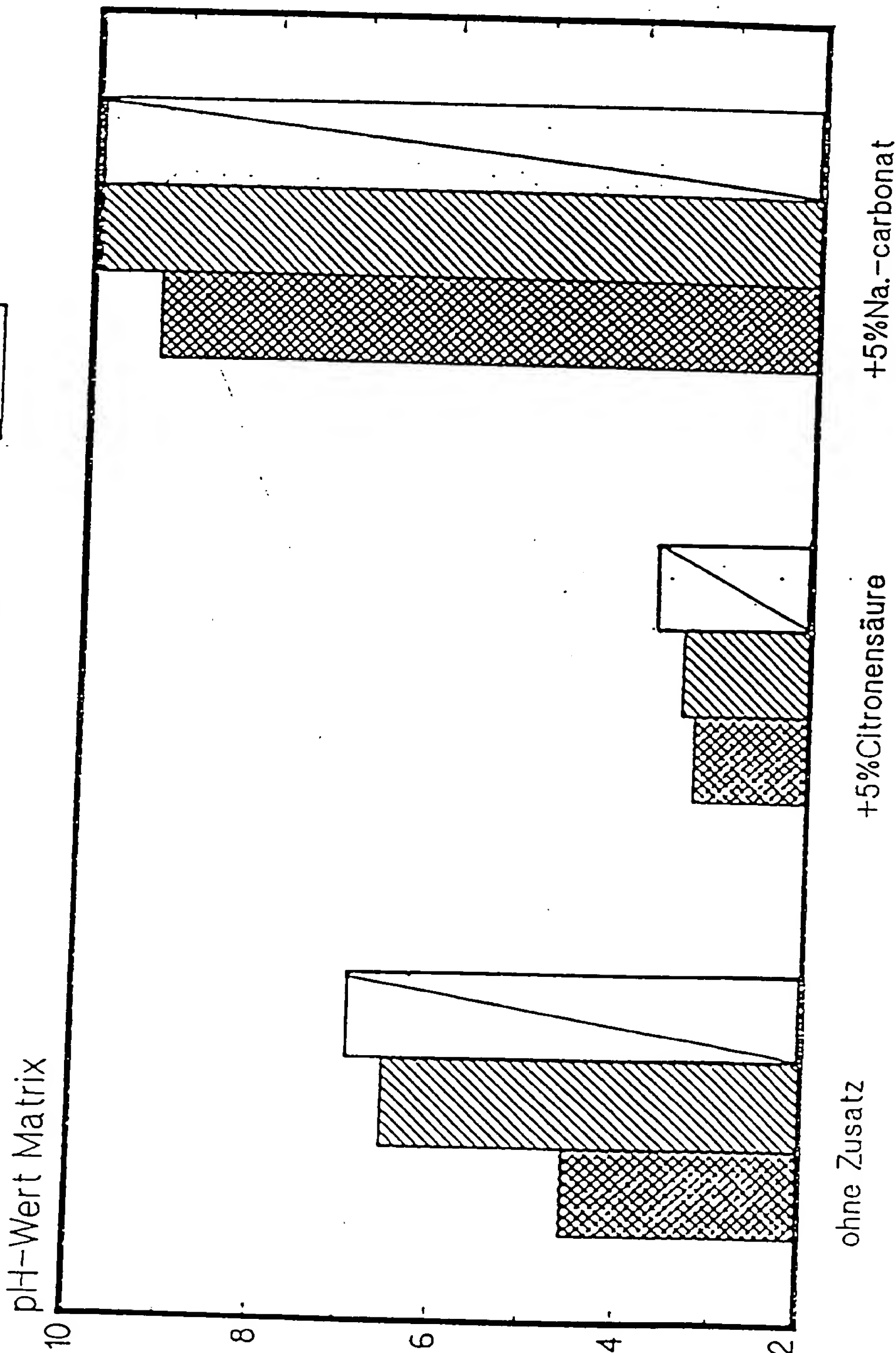
3/5

# pH-Werte wirkstoffhaltiger CPAs

ungetragen

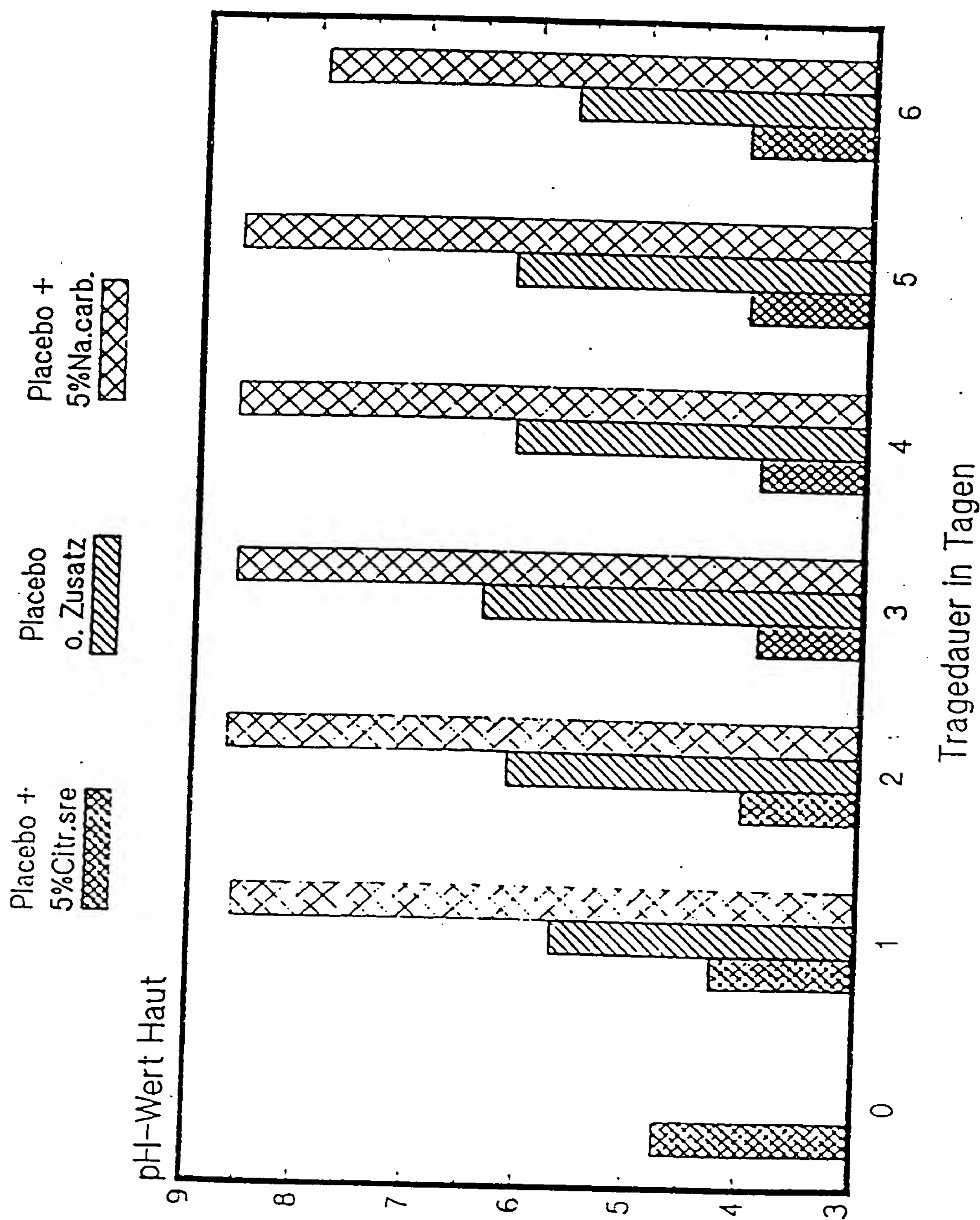
FIG.7.

Placebo  
MR2264BS  
4.5%  
NAB365BS  
5%



4/5

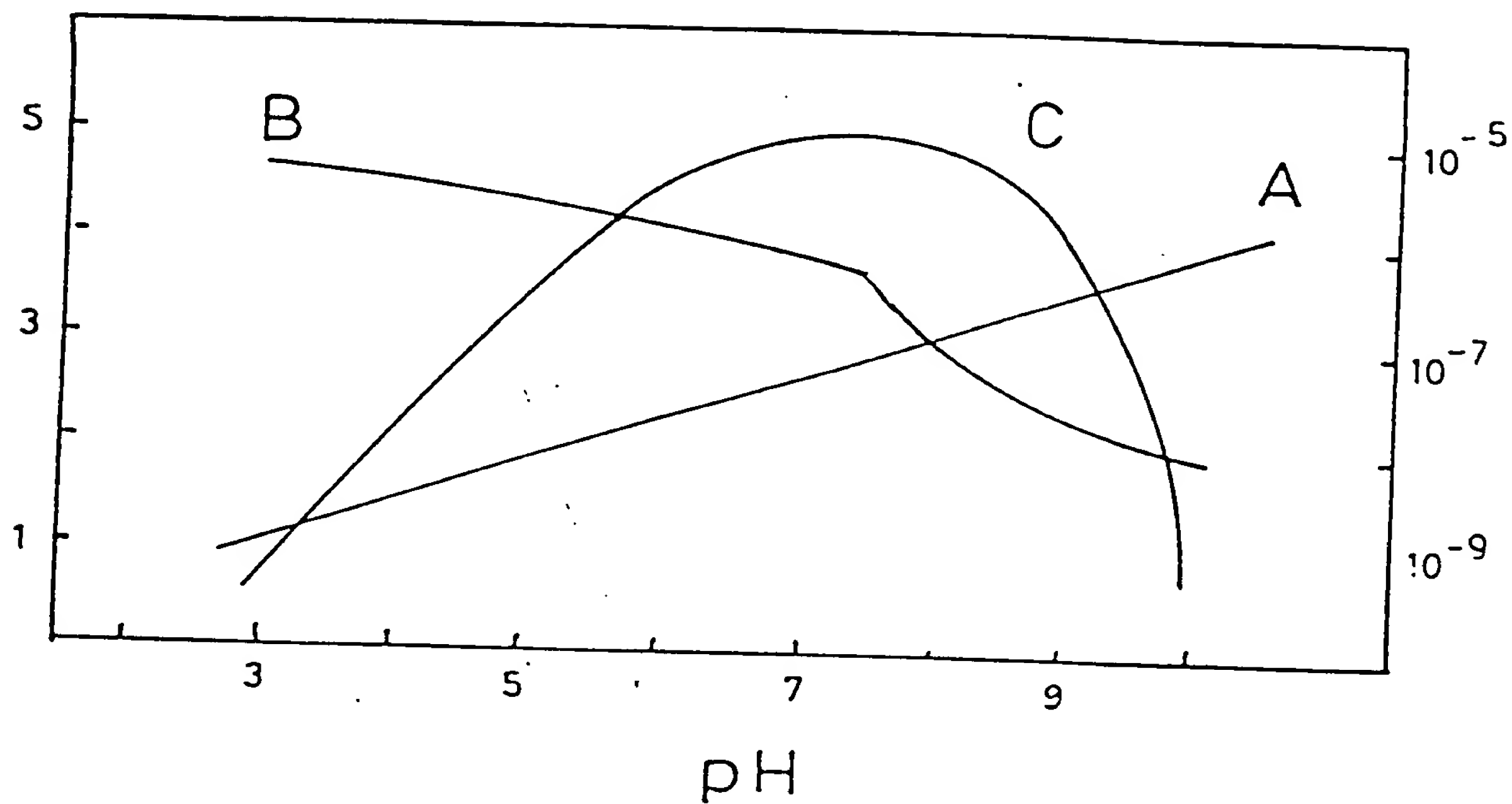
FIG.8.  
pH-Änderung der Haut über 6 Tage  
Proband C



5/5

FIG. 9

$[\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}]$



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 90/02052

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="margin-top: 10px;">           Int.Cl.<sup>5</sup>    A 61 L 15/44         </div>																				
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%;">Classification System</th> <th style="width: 75%;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int.Cl.<sup>5</sup></td> <td style="padding: 5px;">A 61 L, A 61 K</td> </tr> </table> <div style="margin-top: 10px; text-align: center;">           Documentation Searched other than Minimum Documentation            to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *         </div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. <sup>5</sup>	A 61 L, A 61 K														
Classification System	Classification Symbols																			
Int.Cl. <sup>5</sup>	A 61 L, A 61 K																			
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> * <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category *</th> <th style="width: 60%;">Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup></th> <th style="width: 30%;">Relevant to Claim No. <sup>13</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="padding: 5px;">               WO, A, 8700042 (RUTGERS)                15 January 1987                see page 12, lines 17-35             </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">P,A</td> <td style="padding: 5px;">               DE, A, 3843557 (BEIERSDORF)                28 June 1990                see claim 1             </td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="padding: 5px;">               US, A, 4830856 (J.M. PEPPERS)                16 May 1989                see claims 1,3-5,9             </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td style="padding: 5px;">               GB,A, 2174605 (ALZA)                12 November 1986                see claim 2             </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,2</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center; height: 50px; vertical-align: middle;">./.</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>	A	WO, A, 8700042 (RUTGERS) 15 January 1987 see page 12, lines 17-35	1,2	P,A	DE, A, 3843557 (BEIERSDORF) 28 June 1990 see claim 1		A	US, A, 4830856 (J.M. PEPPERS) 16 May 1989 see claims 1,3-5,9	1,2	A	GB,A, 2174605 (ALZA) 12 November 1986 see claim 2	1,2	./.		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>																		
A	WO, A, 8700042 (RUTGERS) 15 January 1987 see page 12, lines 17-35	1,2																		
P,A	DE, A, 3843557 (BEIERSDORF) 28 June 1990 see claim 1																			
A	US, A, 4830856 (J.M. PEPPERS) 16 May 1989 see claims 1,3-5,9	1,2																		
A	GB,A, 2174605 (ALZA) 12 November 1986 see claim 2	1,2																		
./.																				
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> </div> </div>																				
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Date of the Actual Completion of the International Search            6 March 1991 (06.03.91)         </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Date of Mailing of this International Search Report            15 April 1991 (15.04.91)         </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           International Searching Authority            European Patent Office         </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Signature of Authorized Officer         </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search 6 March 1991 (06.03.91)	Date of Mailing of this International Search Report 15 April 1991 (15.04.91)	International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer														
Date of the Actual Completion of the International Search 6 March 1991 (06.03.91)	Date of Mailing of this International Search Report 15 April 1991 (15.04.91)																			
International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer																			

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

A	EP, A, 0197504 (MERCK) 15 October 1986 see claims 4,5	1,2
---	---	-----

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE :

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 6, 7 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see PCT rule 39.1(iv)

2. ☐ Claim numbers ..... because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers ..... because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING :

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9002052  
SA 42262

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 22/03/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8700042	15-01-87	US-A- 4690683	01-09-87
		AU-B- 586770	20-07-89
		AU-A- 6124586	30-01-87
		EP-A- 0227816	08-07-87
		JP-T- 63501075	21-04-88
DE-A- 3843557	28-06-90	None	
US-A- 4830856	16-05-89	None	
GB-A- 2174605	12-11-86	US-A- 4645502	24-02-87
		CA-A- 1252361	11-04-89
		DE-A, C 3614843	06-11-86
		FR-A- 2581314	07-11-86
		JP-A- 1170476	05-07-89
		US-A- 4904475	27-02-90
EP-A- 0197504	15-10-86	CA-A- 1272954	21-08-90
		JP-A- 61275213	05-12-86
		US-A- 4756710	12-07-88



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 90/02052

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup> Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Cl. <sup>5</sup> A 61 L 15/44																				
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b> <div style="text-align: right; margin-right: 50px;">Recherchierter Mindestprüfstoff<sup>7</sup></div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">Klassifikationssystem</td> <td style="padding: 5px;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int.Cl.<sup>5</sup></td> <td style="padding: 5px;">A 61 L, A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen<sup>8</sup></div>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	Int.Cl. <sup>5</sup>	A 61 L, A 61 K														
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole																			
Int.Cl. <sup>5</sup>	A 61 L, A 61 K																			
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Art*</th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">Kennzeichnung der Veröffentlichung<sup>11</sup>, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile<sup>12</sup></th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">           WO, A, 8700042 (RUTGERS)            15. Januar 1987            siehe Seite 12, Zeilen 17-35            ---         </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1, 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">P, A</td> <td style="padding: 5px;">           DE, A, 3843557 (BEIERSDORF)            28. Juni 1990            siehe Anspruch 1            ---         </td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">           US, A, 4830856 (J.M. PEPPERS)            16. Mai 1989            siehe Ansprüche 1, 3-5, 9            ---         </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1, 2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">           GB, A, 2174605 (ALZA)            12 November 1986            siehe Anspruch 2            ---         </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1, 2</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: right; padding: 5px;">./.</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>	A	WO, A, 8700042 (RUTGERS) 15. Januar 1987 siehe Seite 12, Zeilen 17-35 ---	1, 2	P, A	DE, A, 3843557 (BEIERSDORF) 28. Juni 1990 siehe Anspruch 1 ---		A	US, A, 4830856 (J.M. PEPPERS) 16. Mai 1989 siehe Ansprüche 1, 3-5, 9 ---	1, 2	A	GB, A, 2174605 (ALZA) 12 November 1986 siehe Anspruch 2 ---	1, 2	./.		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>																		
A	WO, A, 8700042 (RUTGERS) 15. Januar 1987 siehe Seite 12, Zeilen 17-35 ---	1, 2																		
P, A	DE, A, 3843557 (BEIERSDORF) 28. Juni 1990 siehe Anspruch 1 ---																			
A	US, A, 4830856 (J.M. PEPPERS) 16. Mai 1989 siehe Ansprüche 1, 3-5, 9 ---	1, 2																		
A	GB, A, 2174605 (ALZA) 12 November 1986 siehe Anspruch 2 ---	1, 2																		
./.																				
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>																				
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">6. März 1991</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">15. 04. 91</div> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Internationale Recherchenbehörde  <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">Europäisches Patentamt</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten  <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">F.W. HECK </div> </td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">6. März 1991</div>	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">15. 04. 91</div>	Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">F.W. HECK </div>														
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">6. März 1991</div>	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">15. 04. 91</div>																			
Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">F.W. HECK </div>																			



GEISTIGES EIGENTUM  
des Büro

MITTEILUNG NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

-2- \* -A61L15/03T

A61K 9/70E

(51) Internationale Patentklassifikation: <b>A61L 15/44</b>		<b>A1</b>	(43) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 91/07998</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP90/02052</b>		(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BOEHRINGER INGELHEIM KG; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).</b>	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>29. November 1990 (29.11.90)</b>		(81) Bestimmungsstaaten: <b>AT (europäisches Patent), AU, (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), SU, US.</b>	
(30) Prioritätsdaten: <b>P 39 39 703.3 1. Dezember 1989 (01.12.89) DE</b>		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (nur für AU CA GB): <b>BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).</b>			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB US): <b>BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).</b>			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>GUPTE, Arun, Rajaram [DE/DE]; Oestricher Straße 17, D-6507 Ingelheim (DE). ROHR, Uwe [DE/DE]; Kreuzweg 28, D-6535 Gau-Algesheim (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestraße 1, D-6530 Bingen (DE).</b>			
(54) Title: <b>IMPROVED SYSTEM FOR THE TRANSDERMAL APPLICATION OF PHARMACOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS AT CONTROLLED pH</b>			
(54) Bezeichnung: <b>VERBESSERTES TRANSDERMALES SYSTEM ZUR APPLIKATION VON PHARMAKOLOGISCH AKTIVEN VERBINDUNGEN UNTER pH-KONTROLLIERTEN BEDINGUNGEN</b>			
(57) Abstract  The invention concerns the improved transdermal application of pharmacologically active compounds.			
(57) Zusammenfassung  Die Erfindung betrifft eine verbesserte transdermale Applikation von pharmakologisch aktiven Verbindungen.			

## WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

A	EP, A, 0197504 (MERCK) 15. Oktober 1986 siehe Ansprüche 4,5  -----	1,2
---	--	-----

V. BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN<sup>1</sup>

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1. ☒ Ansprüche Nr. 6, 7, weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
 siehe PCT Regel 39.1(iv)
2. ☐ Ansprüche Nr. ...., weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. ...., weil sie abhängige Ansprüche und nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) PCT abgefaßt sind.

VI. BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG<sup>2</sup>

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
3. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
4. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9002052  
SA 42262

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 22/03/91  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A- 8700042	15-01-87	US-A- 4690683 AU-B- 586770 AU-A- 6124586 EP-A- 0227816 JP-T- 63501075	01-09-87 20-07-89 30-01-87 08-07-87 21-04-88
DE-A- 3843557	28-06-90	Keine	
US-A- 4830856	16-05-89	Keine	
GB-A- 2174605	12-11-86	US-A- 4645502 CA-A- 1252361 DE-A,C 3614843 FR-A- 2581314 JP-A- 1170476 US-A- 4904475	24-02-87 11-04-89 06-11-86 07-11-86 05-07-89 27-02-90
EP-A- 0197504	15-10-86	CA-A- 1272954 JP-A- 61275213 US-A- 4756710	21-08-90 05-12-86 12-07-88

EPO FORM 10473